

**EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN
ÜBER DIE ENTWICKLUNG DES IMMUN-
SCHUTZES NACH LOKALER UND
PARENTERALER IMMUNISIERUNG MIT
TETANUS-TOXOID BEI
STRAHLENBELASTETEN TIEREN**

Michael Schaller

1476



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie,
Infektions- und Seuchenmedizin des Fachbereichs
Tiermedizin der Universität München
Vorstand : Prof. Dr. Dr. h.c. A. Mayr

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE ENTWICKLUNG
DES IMMUNSCHUTZES NACH LOKALER UND PARENTERALER
IMMUNISIERUNG MIT TETANUS-TOXOID BEI STRAHLEN-
BELASTETEN TIEREN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
des Fachbereichs Tiermedizin der
Ludwig-Maximilians-Universität München



von
Michael Schaller
aus
Markdorf - Bodenseekreis

München 1976

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Tiermedizin der Universität München

Dekan: Prof. Dr. B. Vollmerhaus

Referent: Prof. Dr. Dr.h.c. A. Mayr

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. U. Lösch

Tag der Promotion: 30. Juli 1976



- Meiner lieben Frau,
meinen guten Eltern
und Schwiegereltern -

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1. <u>EINLEITUNG</u>	1
2. <u>SCHRIFTTUM</u> : Der Einfluß ionisierender Strahlen auf das antikörper- bildende Immunsystem	2
2.1. <u>Definition</u>	2
2.2. <u>Die Strahlenempfindlichkeit lymphatischer Gewebe und Zellen</u>	3
2.2.1. Knochenmark	3
2.2.2. Thymus	4
2.2.3. Lymphknoten	5
2.2.4. Milz	6
2.2.5. Makrophagen	6
2.2.6. Lymphozyten	7
2.2.7. Plasmazellen	9
2.3. <u>Die Strahlenempfindlichkeit der Immunglobuline</u>	10
2.4. <u>Der Einfluß des Zeitpunktes der Bestrahlung auf die Immunitätsbildung</u>	11
2.4.1. Bestrahlung vor der Antigengabe	11
2.4.2. Bestrahlung nach der Antigengabe	12
2.5. <u>Einfluß der Strahlen auf die Sekundärantwort</u>	15

3.	<u>EIGENE UNTERSUCHUNGEN</u>	Seite 17
3.1.	<u>Material und Methoden</u>	17
3.1.1.	Versuchstiere	17
3.1.2.	Impfstoff	17
3.1.3.	Immunisierung	17
3.1.4.	Bestrahlungsbedingungen	18
3.1.5.	Belastungsversuche	18
3.1.6.	Auswertung der Belastungsver- suche	19
3.2.	<u>Ergebnisse</u>	20
3.2.1.	Ermittlung des günstigsten Strahlenbereichs	20
3.2.2.	Ergebnisse bei Bestrahlung nach der Impfung	21
3.2.3.	Ergebnisse bei Bestrahlung vor der Impfung	23
4.	<u>BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE</u>	30
5.	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	33
6.	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	37

1. E I N L E I T U N G

Es ist allgemein bekannt, daß eine Ganzkörperbestrahlung von Säugetieren mit ionisierenden Strahlen zu einer Immunsuppression führt. Menschen und Tiere, die Strahlen ausgesetzt waren, können über eine bestimmte Zeitspanne nach einer parenteralen, aktiven Schutzimpfung keine oder nur eine geringe Immunität ausbilden. Untersuchungen über den Erfolg einer lokalen Schutzimpfung bei strahlenbelasteten Individuen fehlten bisher. Im Vordergrund steht dabei die Frage, ob bei strahlenbelasteten Tieren eine lokale Immunisierung Vor- oder Nachteile gegenüber einer parenteralen Schutzimpfung bringt. Sich ergebende Unterschiede könnten insofern Bedeutung in der Praxis erlangen, als im Falle einer zu erwartenden bzw. bereits eingetretenen Katastrophe, je nach Lage, entweder der parenteralen oder der lokalen Immunisierung der Vorzug zu geben wäre.

Aufgabe vorliegender Untersuchungen war es, einen experimentellen Beitrag zu diesem Problem zu liefern. Hierzu wurde vergleichend geprüft, ob und welche Unterschiede bezüglich der Immunantwort bestehen, wenn strahlenbelastete und nicht belastete Tiere nasal und subkutan mit Tetanus-Toxoid zu verschiedenen Zeiten immunisiert werden.

2. S C H R I F T T U M

DER EINFLUSS IONISIERENDER STRAHLEN AUF

DAS ANTIKÖRPERBILDENDE IMMUNSYSTEM

2.1. Definition

Die Arbeit bezieht sich auf die einmalige und kurzzeitige Anwendung von Röntgen- und Gammastrahlen. Fraktionierte und langzeitige Bestrahlungen, wie sie z. B. für therapeutische Zwecke angewandt werden, sind hier nicht berücksichtigt.

Als Maßeinheiten gelten "Röntgen" (= Ionendosis) und "rad" (= Energiedosis). In "Röntgen" (R) wird die Bestrahlungsdosis festgelegt, der ein Körper bzw. Organismus ausgesetzt ist, während die Bezeichnung "rad" (rd) als Maßeinheit für die Strahlenenergie gilt, die von einem Körper absorbiert wird. Die Ionendosis kann in die Energiedosis umgerechnet werden. Für Weichteilgewebe liegt der Umrechnungsfaktor zwischen 0,93 und 1,00 rad/R, so daß man praktisch die Energiedosis und die Ionendosis zahlenmäßig gleichsetzen kann.

Als weitere Kenngröße wird der D_{37} -Wert benutzt. Er dient zur quantitativen Bestimmung der Strahlenempfindlichkeit eines bestrahlten Objektes und gibt denjenigen Dosisbetrag an, der die ursprünglich vorhandene Zellzahl auf 37 % reduziert.

2.2. Die Strahlenempfindlichkeit lymphatischer Gewebe und Zellen

2.2.1. Knochenmark

Nach Einwirkung ionisierender Strahlen kommt es im Knochenmark zuerst zu einer Depression der Zellteilungsrates der Stammzellen (Lamson u. Tullis 1951). Die Zahl der Stammzellen des Knochenmarks sinkt innerhalb weniger Stunden nach einer Ganzkörperbestrahlung mit mitteldosalen Dosen rapide ab, der D_{37} -Wert liegt bei 95 rad (Siminovitch, Till u. McCulloch 1965, Till u. McCulloch 1961, McCulloch u. Till 1962). Für eine vollständige und bleibende Unterdrückung der Wachstumsfähigkeit des hämatopoetischen Gewebes werden aber wesentlich höhere Strahlendosen benötigt, die im supraletalen Bereich liegen (Betz, Booz u. Firket 1957).

Die Regeneration des Knochenmarkes geht von überlebenden Stammzellen aus. Schon 24 h nach Strahlenexposition zeigen überlebende Zellgruppen eine zunehmende DNS-Synthese (Fliedner, Cronkite u. Bond 1958, Till u. McCulloch 1963). Die Wiederherstellung des hämatopoetischen Gewebes erfolgt meist herdförmig, ein Hinweis dafür, daß sie ihren Ausgang von wenigen Stammzellen nimmt (Cottier 1966). Wird nur eine Lokalbestrahlung des Knochenmarks durchgeführt,

so setzt die Regeneration wesentlich früher ein und schreitet rascher voran, da teilungsfähige Stammzellen aus unbestrahltem Körpergewebe in das defekte Gewebe einwandern (Van Bekkum 1960).

2.2.2. Thymus

Nach Ganzkörperbestrahlung von Mäusen mit 700 R sinkt das Gewicht des Thymus innerhalb von drei Tagen auf ein Zehntel des Ausgangswertes (Kallmän u. Kohn 1955). Die geschädigten Lymphozyten und Lymphoblasten werden über die Lymphwege abtransportiert (Petrakis 1956, Trowell 1961). Nur ein strahlenresistentes Gerüst von Epithelzellen bleibt übrig.

Für die Wiederherstellung der Immunkompetenz kommen nach Kadish und Basch (1975) strahlenresistente T- Zellenvorläufer intrathymaler Abstammung in Betracht. Die zellulären Regenerationsvorgänge setzen selbst bei massiver Schädigung schnell ein (Smith u. Kieffer 1957, Takada et al. 1969) : nach Bestrahlung mit 400 R innerhalb von drei bis vier Tagen (Engeset u. Schooley 1968), mit 500 R innerhalb von ein bis zwei Wochen (Miller, de Burgh, Dukor et al. 1966) und nach Bestrahlung mit 850 R innerhalb von zwei Wochen (Cross, Davis, Doe et al. 1964). Sogar nach Bestrahlung mit 2000 R konnte in vitro elf Tage später eine Regeneration von Lymphoidzellen beobachtet werden

(Dukor et al. 1965). Trotz dieser schnell voranschreitenden Regenerationsvorgänge war aber die Immunkompetenz des Organs nach drei Wochen noch nicht wiederhergestellt (Blackburn u. Miller 1967, Davis u. Cole 1969).

2.2.3. Lymphknoten

Art und zeitlicher Verlauf der degenerativen, reaktiven und regenerativen Vorgänge in bestrahlten Lymphknoten haben große Ähnlichkeit mit denjenigen im lymphatischen Parenchym der Milz (Barrow u. Tullis 1952, Ackermann et al. 1954). Die unmittelbar im Anschluß an die Bestrahlung beobachtete Gewichtsabnahme lymphatischer Organe beruht auf dem Abwandern von geschädigten Lymphozyten auf dem Lymphweg (De Bruyn u. Turnova-Svehlik 1957). Für in vivo bestrahlte Zellen aus Mäuselymphknoten errechneten Smith u. Vos (1963) einen D_{37} -Wert von 74 R.

Bei lokaler Bestrahlung ist zu berücksichtigen, daß die peripheren Lymphknoten ebenso wie die Milz dauernd von Lymphoidzellen aus dem Blutstrom neu bevölkert werden, die Regeneration also von außen her und damit schneller einsetzt (Gowans 1959).

2.2.4. Milz

Schon wenige Stunden nach Bestrahlung ist das Ausmaß der Lymphoidzellschädigung zu erkennen (Hill u. Praslicka 1957, Stender 1963). Die Zellteilungsfähigkeit setzt jedoch auch nach Bestrahlung mit 600 R innerhalb kurzer Zeit wieder ein (Lamson u. Tullis 1951). Die funktionelle Erholung des lymphoretikulären Gewebes der Milz hinsichtlich der immunologischen Kompetenz beginnt jedoch frühestens vier Wochen nach der Strahlenexposition (Biagini et al. 1958).

2.2.5. Makrophagen

Das Phagozytose- und Wanderungsvermögen der Makrophagen ist sehr strahlenresistent (Fitch et al. 1953, Nelson 1969, Muramatsu et al. 1966). Hier soll näher auf die Rolle der Makrophagen als Antigenvermittler und deren Strahlenempfindlichkeit eingegangen werden: Diese Fähigkeit verloren die Makrophagen, wenn Mäuse mit 550 R bestrahlt und dann mit Shigella immunisiert wurden (Feldmann u. Gallily 1967). Auch Makrophagen, in vitro bestrahlt oder aus bestrahlten Mäusen gewonnen, vermochten nicht die Antikörperbildung anzuregen (Feldmann u. Gallily 1967, Gallily u. Feldmann 1967). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Pribnow u. Silverman (1967), die Kaninchen mit 450 R bestrahlten und dann mit BCG immunisierten.

Bei Immunisierung mit Schafererythrozyten konnte dagegen erst nach Bestrahlung über 1000 R ein funktioneller Schaden der Makrophagen festgestellt werden, d. h., daß die hier beteiligten Makrophagen eine höhere Strahlenresistenz aufweisen (Ellis et al. 1967, Roseman 1969, Goldie u. Osoba 1970).

Die Strahlenempfindlichkeit der Makrophagen scheint also, auf Grund der widersprüchlichen Ergebnisse, stark von der Art des Antigens abhängig zu sein. Die dafür verantwortlichen Mechanismen sind unbekannt.

2.2.6. Lymphozyten

Die Lymphozyten unterliegen einmal besonders schnell dem Interphasentod ¹⁾ (Trowell 1952), zum andern zeigen sie aber, wie alle anderen Säugetierzellen auch, eine erhöhte Strahlenempfindlichkeit während der Zellteilung. Zum Zeitpunkt der Bestrahlung werden die Zellen in jeder Phase des Zyklus gehemmt, setzen diesen nach unterschiedlich langer Unterbrechung fort, sterben dann entweder vor oder nach der Teilung oder erholen sich je nach verabreichter Dosis mehr oder weniger vollständig (Bacq u. Alexander 1961, Alexander u. Lett 1967). Die ermittelten D_{37} -Werte der Lymphoidzellen liegen alle im Bereich von 50 - 100 rad (Puck u. Marcus 1956,

1) Tod während Ruhephase, d. h. nicht in der Teilung befindlich

Hewitt u. Wilson 1959, Till u. Mc Culloch 1961, Kennedy et al. 1965, Blackett 1965, Vos 1967, Zaalberg et al. 1973). Zwischen lang- und kurzlebigen Lymphozyten konnten keine Unterschiede hinsichtlich der Strahlenempfindlichkeit festgestellt werden (Geraci et al. 1975).

Erst in neueren Untersuchungen wird zwischen B- und T- Lymphozyten differenziert. Es zeigte sich, daß B- Lymphozyten strahlenempfindlicher sind als T- Lymphozyten (Katz et al. 1970, Nossal u. Pike 1973, Blythman u. Waksman 1973). Kataoka und Sado (1975) untersuchten T- und B- Zellen in der Milz von letal (1050 R) bestrahlten SPF - Mäusen. Die Zahl der B- Lymphozyten sank innerhalb von zwei Tagen rapide ab, und am siebten Tag waren keine B- Lymphozyten mehr in der Milz zu finden. Obwohl der Großteil der T- Lymphozyten ebenfalls strahlenempfindlich war, erwies sich ein Teil, etwa 8 %, als äußerst strahlenresistent. Anderson et al. (1974) kamen zu gleichlautenden Ergebnissen. Schon Vos (1967), Sato und Sakka (1969), Raff (1970) und Mitchell et al. (1971) wiesen auf die Existenz strahlenresistenter T- Zellpopulationen hin. Kataoka und Sado (1975) zufolge handelt es sich bei diesen widerstandsfähigen Zellen um ausgereifte T- Lymphozyten, die schon früher Kontakt mit einem Antigen hatten.

Es ist bekannt, daß Lymphoidzellen, die mit Antigen Kontakt hatten, eine erhöhte Strahlenresistenz besitzen (Asherson u. Loewi 1967, Feldman 1968, Kettman u. Dutton 1971, Hamaoka et al. 1972, Klinman 1972, Mac Donald et al. 1973, Ito et al. 1973). Die Lymphozyten transformieren nach Antigenkontakt zu Lymphoblasten, und diese weisen eine erhöhte Widerstandsfähigkeit gegenüber Strahlen auf (Cirkovic 1970, Renner u. Renner 1971, Potmesil u. Goldfeder 1971, Field et al. 1972). Lymphoblasten besitzen gegenüber Lymphozyten eine gesteigerte RNS - Synthese, und Cottier und Jost (1962) sehen einen Zusammenhang zwischen dem RNS - Gehalt von Zellen und ihrer Strahlenempfindlichkeit. Alle diese Befunde sprechen also dafür, daß immunbiologisch aktive Zellen mit der Differenzierung zu Immunzellen strahlenunempfindlicher werden.

2.2.7. Plasmazellen

Die meisten reifen Plasmazellen sind kurzlebig und überleben nur 2 bis 4 Tage. Daneben existieren jedoch auch Plasmazellen, die monatelang überleben und kontinuierlich Antikörper produzieren (Miller 1964). Diese Zellen findet man genauso häufig in mit 500 bis 850 R bestrahlten Mäusen und Ratten wie in unbestrahlten Tieren (Miller und Cole 1967). Eine Bestrahlung von

Mäusemilzzellen mit 10 000 R, durchgeführt während der Plateauphase der Immunantwort, bei der der Antikörperspiegel konstant bleibt, führte zwar zu einer Abnahme der Gesamtzahl der Zellen, aber zu einem relativen Anstieg der Plasmazellen (Makinodan et al. 1967). Bei gleicher Versuchsanordnung wiesen Vann und Makinodan (1969) nach, daß bestrahlte immunkompetente Zellen genauso Antikörper produzierten wie unbestrahlte Zellen.

Kennedy et al. (1965) untersuchten die direkte Strahlenwirkung auf plaquebildende Zellen in vitro. 4 Tage nach der Antigeninjektion von Schafererythrozyten wurden die Milzzellen von Mäusen bestrahlt und daraufhin auf das Vorhandensein von antikörperbildenden Zellen überprüft. Dosen bis zu 2000 R hatten keine Wirkung auf die plaquebildenden Zellen, Dosen bis zu 10 000 R nur eine mäßige Wirkung. Sado et al. (1971) erstellten Dosiswirkungskurven von 19 S- und 7 S- antikörperproduzierenden Zellen. Die D_{37} - Werte liegen im supralethalen Bereich (zwischen 4000 u. 7000 R), womit die hohe Strahlenresistenz der antikörperbildenden Plasmazellen verdeutlicht wird.

2.3. Die Strahlenempfindlichkeit der Immunglobuline

Hinsichtlich ihrer Struktur und ihres Reaktionsvermögens sind die Immunglobuline praktisch strahlenun-

empfindlich. Um in vitro die Hämolysefähigkeit von IgM und IgG auf 10 bzw. 30 % zu reduzieren, werden Bestrahlungsdosen in der Größenordnung von 14 bis 18 Millionen rad benötigt (Rosse et al. 1967). Bei in vivo-Versuchen fiel jedoch auf, daß sich nach einer Ganzkörperbestrahlung die Antikörperspiegel im Blut veränderten. Wurden Mäuse mit letalen Dosen (700 R) bestrahlt, fielen die Antikörperspiegel von IgG und IgA ab, während der Titer von IgM kaum beeinflusst wurde (Bazin u. Micklem 1967, Bazin 1968). Nach lokaler Bestrahlung des Darmes erhielt man ähnliche Ergebnisse, während nach Ganzkörperbestrahlung, bei der der Darm vor Strahlen geschützt wurde, nur geringe Verluste gemessen wurden. Die Ursache liegt an einer Epithelschädigung des Darmes und damit einer erhöhten Gefäßpermeabilität, wobei Antikörper in das Darmlumen austreten. Der IgM-Spiegel wird offenbar deshalb kaum beeinflusst, weil sich nur wenig IgM-Plasmazellen in der Darmwand befinden (Bazin et al. 1970).

2.4. Der Einfluß des Zeitpunktes der Bestrahlung auf die Immunitätsbildung

2.4.1. Bestrahlung vor der Antigengabe

Kleine Dosen von 25 - 100 R, innerhalb einer Woche vor der Antigengabe verabreicht, beeinflussen die

Immunantwort nicht. Sie können sogar, je nach Antigen, die Immunantwort stimulieren (Dixon et al. 1952, Taliaferro u. Taliaferro 1969, Zaalberg et al. 1973). Höhere Dosen (200 - 700 R) bewirken zwischen 7 Tagen und wenigen Stunden vor der Antigengabe eine verschieden starke Immundepression (Makinodan u. Gengozian 1960, Stoner u. Hale 1962, Simic et al. 1965, Taliaferro u. Taliaferro 1969).

Die hohe Strahlenempfindlichkeit vor der Antigengabe ist darauf zurückzuführen, daß sich zum Zeitpunkt der Bestrahlung die nicht stimulierten Lymphozyten in der Ruhephase (Interphase) befinden, in einem inaktiven Status also, in dem sie besonders schnell dem Strahlentod (Interphasentod) unterliegen (Whitfield u. Youdale 1966, Zaalberg et al. 1973).

2.4.2. Bestrahlung nach der Antigengabe

Ist der Immunprozess bereits angelaufen, so können auch subletale Strahlendosen nicht die Antikörperbildung verhindern (Graham et al. 1956, Taliaferro u. Taliaferro 1956, 1957 u. 1970, Gengozian u. Makinodan 1958, Morgan et al. 1960, Vlahovic u. Stankovic 1961, Densted 1961 u. 1963, Dixon u. Mc Conahey 1963).

Unterschiede zeigen sich lediglich in der Höhe des Antikörperspiegels. Die Immunantwort kann dabei nicht

nur beeinträchtigt, sondern auch stimuliert werden, d. h. die ermittelten Antikörpertiter übertreffen die der Kontrolltiere. Durch die Bestrahlung wird zwar der Großteil an immunkompetenten Zellen zerstört. Die überlebenden Zellen werden aber durch die Anwesenheit des Antigens zu verstärkter Proliferation und Differenzierung angeregt und kompensieren somit den Strahlenschaden (Dixon u. Mc Conahey 1963, Makinodan u. Price 1972). Normalerweise liegen die Titer aber unter den Kontrollwerten unbestrahlter Tiere, und erst mit zunehmendem Zeitabstand zwischen Immunisierung und Bestrahlung nehmen sie zu (Fitch et al. 1956, Gengozian u. Makinodan 1958). Die Unterschiede sind durch die Art des Antigens bedingt. Dixon und Mc Conahey (1963) stellten fest, daß bei gleicher Bestrahlungsdosis, je nach der Art des Antigens, verschieden lange Zeitabstände zwischen Immunisierung und Bestrahlung für eine optimale Immunantwort nötig sind.

Ungeachtet der antigenspezifischen Quantität der Antikörperbildung treten durch die Strahlenexposition Verzögerungen in der Antikörperbildung auf, wenn während der Latenzphase ¹⁾ bestrahlt wird.

Die Verzögerung der Antikörperbildung drückt sich aus in der Verlängerung der Latenzphase und dem ver-

1) Latenzphase: Zeitraum zwischen Immunisierung und dem Auftreten der ersten meßbaren Antikörper

späteten Erreichen des Peaks im Blutspiegel (Kohn 1951, Wissler et al. 1953, Makinodan u. Gengozian 1960, Simic u. Sljivic 1961, Stoner u. Hale 1962, Keuning et al. 1963, Taliaferro u. Taliaferro 1970, Taliaferro, Taliaferro u. Jaroslow 1964, Simic et al. 1965).

Der Strahleneffekt auf die Produktionsphase der Immunantwort ist ebenfalls abhängig von der Art des Antigens. Ratten, die mit bovinem Serumalbumin immunisiert und während der Produktionsphase bestrahlt wurden, zeigten ein kontinuierliches Absinken des Antikörperspiegels. Dies ist ein Hinweis darauf, daß hier kurzlebige Plasmazellen die Antikörper produzieren. Die noch unreifen und proliferierenden Plasmoblasten werden durch die Bestrahlung zerstört (Claman 1963). Die Bestrahlung von Tieren, die mit bakteriellern Antigen immunisiert wurden, beeinflusste die Antikörpertiter nicht (Hale u. Stoner 1956, La Via u. Parks 1963). In diesem Falle werden die Antikörper von langlebigen, reifen und sich nicht mehr teilenden Plasmazellen, die nicht einer fortlaufenden Erneuerung durch andere immunkompetente Zellen bedürfen, produziert (La Via u. Parks 1963, Miller u. Cole 1967). So ist trotz der hohen Strahlenresistenz der Plasmazellen der Strahleneffekt auf die Antikörperbildung abhängig von der Lebensdauer der beteiligten Plasmazellen.

2.5. Einfluß der Strahlen auf die Sekundärantwort

Kaninchen, die mit 400 R bestrahlt wurden und 1 - 2 Tage danach eine Zweitinjektion von Albumin erhielten, zeigten keinen oder nur einen geringen Strahleneffekt, während die gleiche Strahlendosis die Primärantwort vollständig unterdrückte (Dixon et al. 1952, Silverman u. Chin 1954). Auch bei der Immunisierung von bestrahlten Mäusen mit Tetanustoxoid erwies sich die Sekundärantwort strahlenresistenter als die Primärantwort (Stoner u. Hale 1962). Erst bei Strahlendosen über 450 R wurde auch die Sekundärreaktion unterdrückt (Hale u. Stoner 1956).

Bei in vitro - Versuchen konnte nachgewiesen werden, daß keine Unterschiede in der Strahlenempfindlichkeit zwischen B- Lymphozyten der Primärantwort und den Memoryzellen für die Sekundärantwort bestehen (Tao u. Leary 1969). Die höhere Strahlenresistenz in vivo läßt sich aber damit erklären, daß für den Strahleneffekt die absolute Anzahl der Zellen, die bestrahlt werden bzw. die Bestrahlung überleben, ausschlaggebend ist (Makinodan et al. 1962). Geht man davon aus, daß für die Sekundärantwort das Zehn- bis Hundertfache an immunkompetenten Zellen für die Immunreaktion bereitsteht (Makinodan u. Albright 1967), so überleben trotz gleich hoher "in vitro" - Strahlenempfindlichkeit beider Zelltypen mehr Memoryzellen (Makinodan u. Price 1972).

Die Stärke des Strahleneffekts auf die Sekundärantwort ist jedoch wie bei der Primärantwort in starkem Maße sowohl von der Art, Form, Dosierung, Dosierungsweise des Antigens und dessen Verweildauer im Körper (Nettesheim u. Williams 1968, Dixon et al. 1956, Nettesheim et al. 1967) als auch von der Dosis und Dosisrate der Bestrahlung und der Größe des Zeitintervalls zwischen Bestrahlung und Immunisierung abhängig (Taliaferro et al. 1952, Gottlieb u. Gengozian 1972, Carlson u. Gengozian 1971). Bei Verwendung von Fremderythrozyten zur Immunisierung kann zum Beispiel eine erhöhte Strahlenresistenz der Sekundärantwort nicht nachgewiesen werden (Talmage et al. 1956, Gengozian u. Makinodan 1958, Taliaferro u. Taliaferro 1969 u. 1970).

3. E I G E N E U N T E R S U C H U N G E N

3.1. Material und Methoden

3.1.1. Versuchstiere

Es wurden NMRI - Mäuse weiblichen Geschlechts mit einem durchschnittlichen Gewicht von 23 Gramm bei Versuchsbeginn verwendet. Die Mäuse wurden in Gruppen von jeweils 10 Tieren in Makrolonkäfigen gehalten. Die Fütterung erfolgte mittels Pellets der Fa. ALTROMIN, Lage/ Lippe; die Tränke bestand aus in Tropfflaschen abgefülltem Leitungswasser. Beides wurde ad libitum angeboten. Die Kontrolltiere lebten unter den gleichen Bedingungen.

3.1.2. Impfstoff

Zur Immunisierung verwendeten wir ein Tetanus-Toxoid-Konzentrat (Formol-Toxoid) (Kontroll-Nr. 569) der Fa. BEHRING-WERKE AG, Marburg/Lahn. Es enthielt 1000 Lf ¹⁾ pro ml.

3.1.3. Immunisierung

Die Dosis bei der nasalen Applikation des Impfstoffes betrug 100 Lf, bei der subkutanen Impfung dagegen nur 2 Lf.

1) Lf = Limes flocculationis = Flockungseinheit. Sie entspricht der Toxinmenge, die von 1 I.E. Tetanus-Antitoxin neutralisiert wird.

Das Toxoid wurde wie folgt verabreicht:

- a) intranasal: Das Toxoid wurde unter leichter Äthernarkose den Mäusen in die Nase geträufelt.
- b) subkutan: Das Toxoid wurde unter die Rückenhaut der Mäuse injiziert.

3.1.4. Bestrahlungsbedingungen

Für die Bestrahlung verwendeten wir den Röntgenapparat MG 300 der Fa. C.H.F. MÜLLER, Hamburg bei einem Fokus-Tier-Abstand von 40 cm und einer Spannung von 250 KV bei 12 mA. Die Dosisleistung betrug durchschnittlich 87,20 R/min und die Halbwertdicke der Strahlung 1.9 mm Cu. *

3.1.5. Belastungsversuche

Am 18. Tag nach der Immunisierung wurden die Tiere einer jeden Gruppe subkutan mit Tetanus-Toxin belastet.

Die LD₅₀ des Toxins bestimmten wir an Mäusen. Die Berechnung erfolgte nach der Methode von Reed und Muench.

Die Belastungsdosis betrug in allen Versuchen 10 LD₅₀.

* Für die Durchführung der Bestrahlung danke ich Herrn Prof. Messerschmidt (Lab. f. Exp. Radiologie, München)

Sie war so eingestellt, daß 100 Prozent der Kontrolltiere innerhalb von 2 Tagen starben.

3.1.6. Auswertung der Belastungsversuche

Die Beobachtungszeit erstreckte sich auf 4 Tage. Die Beurteilung erfolgte nach folgenden Kriterien:

Tiere, die während der viertägigen Beobachtungszeit keine für Tetanus typischen Symptome zeigten, galten als immun. Traten jedoch bei den Impfungen tetanische Symptome auf, oder starben die Tiere innerhalb von 4 Tagen, so wurden sie als nicht immun bezeichnet. Letzteres war bei den ungeimpften Kontrollen ausnahmslos der Fall. Den durch die Immunisierung erzielten Wirksamkeitsindex (WI) berechneten wir nach folgender Formel:

$$WI = \frac{a - b}{a} \cdot 100$$

a = Zahl der belasteten Mäuse

b = Zahl der nach der Belastung gestorbenen Mäuse

Den durch die Bestrahlung induzierten Strahleneffekt (SE) berechneten wir wie folgt:

$$SE = \frac{x - y}{x} \cdot 100$$

x = Wirksamkeitsindex der nicht bestrahlten Tiere

y = Wirksamkeitsindex der bestrahlten Tiere

3.2. Ergebnisse

3.2.1. Ermittlung des günstigsten Strahlenbereichs

Über die Wirkung verschiedener Strahlendosen auf das Immunsystem der Maus ist nur wenig bekannt. Wir mußten darum zuerst die für unser Modell Tetanus - Maus günstigste Strahlendosis festlegen. Dazu wurden Mäusekollektive mit 200 R, 300 R, 400 R und 500 R bestrahlt und 24 Stunden danach lokal und parenteral mit Tetanus-Toxoid immunisiert. Am 18. Tag belasteten wir die bestrahlten sowie entsprechende nicht bestrahlte Tiergruppen mit 10 LD₅₀ Tetanus-Toxin. Die Ergebnisse sind in Abb. 1 zusammengestellt.

Eine Ganzkörperbestrahlung mit 200 R 1 Tag vor der Immunisierung wirkte sich auf das Immunsystem der Maus nicht meßbar aus. Der Wirksamkeitsindex der bestrahlten Tiere entsprach dem der nicht bestrahlten Kontrolltiere. Genau das Gegenteil konnten wir nach einer Strahlendosis von 500 R feststellen, bei der eine Tetanus - Immunisierung nicht mehr möglich war. In den Strahlenbereichen 200 R und 500 R konnte deshalb die Frage nach einer unterschiedlichen Wirkung zwischen lokaler und parenteraler Immunisierung nicht abgeklärt werden.

Dagegen führten Ganzkörperbestrahlungen mit 300 R und 400 R nicht zu den jeweils bei 200 R bzw. 500 R er-

reichten Extremwerten. Hier war zwar eine Störung des Immunsystems zu beobachten, sie wirkte sich aber nicht so stark aus wie bei 500 R, sondern führte nur zu einem Wirksamkeitsverlust von ca. 60 % (300 R) bzw. 90 % (400 R). Alle weiteren Untersuchungen führten wir deshalb in diesen Strahlenbereichen aus.

3.2.2. Ergebnisse bei Bestrahlung n a c h der Impfung

Bei nicht bestrahlten Mäusen erzielten wir mit der nasalen Impfung einen Wirksamkeitsindex zwischen 70 und 80, mit der subkutanen Impfung einen von 100. Bestrahlten wir die Tiere zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach der Impfung, so kam es zu einem Wirksamkeitsverlust, dessen Stärke einmal vom Bestrahlungszeitpunkt und zum anderen vom Immunisierungsverfahren abhängig war.

Tabelle 1 vermittelt einen Überblick über die Ergebnisse, die in Abb. 2 nochmals graphisch als Kurven dargestellt sind.

Den deutlichsten Unterschied zwischen lokaler und parentaler Impfung beobachteten wir bei der Bestrahlung mit 300 R 1 Tag nach der Impfung. Überraschenderweise kam es nach nasaler Impfung zu einem relativ geringen Immunitätsverlust. Der Wirksamkeitsindex fiel nur unwesentlich von 71 auf 63 ab, was einem Strahleneffekt von 11 entspricht. Die subkutane Impfung besaß dagegen nur noch 25 Prozent ihrer sonstigen Wirkung, der Strahleneffekt

betrug 75. Nach Bestrahlung mit 400 R war dieser Unterschied nicht so deutlich ausgeprägt. Die starke Strahlenwirkung verwischte die Unterschiede zwischen den beiden Impfverfahren. Der Strahleneffekt der nasal geimpften Mäuse lag bei 90, der der subkutan geimpften bei 100.

Verlegten wir den Bestrahlungszeitpunkt auf 3 Tage nach der Impfung, so unterschieden sich nasale und subkutane Immunisierung bezüglich Wirksamkeit nicht mehr. Der Strahleneffekt betrug bei 300 R 37 (nasal) und 30 (subkutan) bzw. bei 400 R 70 (nasal) und 60 (subkutan). Der Grad der Immunitätsbeeinflussung lag also bei beiden Impfverfahren in etwa der gleichen Größenordnung. Der Wirksamkeitsindex ist noch deutlich unter den Normalwerten geblieben. Dies bedeutet für die nasale Impfung im Bereich 300 R eine Verschlechterung des Immunisierungsergebnisses, während in den anderen Bereichen eine deutliche Verbesserung festgestellt wurde.

6 Tage nach der Impfung beeinflusste eine Bestrahlung die Immunitätsbildung beider Impfverfahren nur noch unwesentlich. Dabei spielte die Stärke der Bestrahlungsdosis keine Rolle. Der Strahleneffekt betrug bei 300 R null, bei 400 R null (nasal) bzw. 7 (subkutan).

Die Ergebnisse 10 Tage vor der Bestrahlung entsprachen denen am 6. Tag.

3.2.3. Ergebnisse bei Bestrahlung v o r der Impfung

Entsprechend den Untersuchungen über die Strahlenempfindlichkeit einer vorangegangenen Immunisierung wurde bei gleicher Dosis und gleichen Zeitintervallen auch die Empfindlichkeit einer nachfolgenden Immunisierung geprüft. Die Ergebnisse sind in Tab. 2 und Abb. 3 zusammengefaßt.

Die Impfung 1 Tag nach Bestrahlung mit 300 R bzw. 400 R ergab ein einheitliches Bild. Der Wirksamkeitsindex fiel gegenüber den unbestrahlten Tieren stark ab, und zwar bei 300 R von 100 auf 35 (subkutan) bzw. von 80 auf 30 (nasal) und bei 400 R von 100 auf 5 (subkutan) bzw. von 80 auf 8 (nasal).

Eine Verlegung des Impftermins auf 3 Tage nach der Bestrahlung bewirkte bei der subkutanen Impfung keine Steigerung der Wirksamkeit. Der Strahleneffekt lag nach Bestrahlung mit 300 R bei 70 und nach 400 R bei 100. Die nasale Immunisierung verbesserte dagegen ihre Wirkung deutlich. Während bei 400 R der SE von 90 auf 75 fiel, wurde nach Bestrahlung mit 300 R fast die volle Immunität ausgebildet. Die Impfung erreichte einen Wirksamkeitsindex von 60 im Gegensatz zu 80 bei den unbestrahlten Tieren.

Wurde der Zeitraum zwischen Bestrahlung und Impfung auf 6 Tage verlängert, so konnte die Wirksamkeit der

nasalen Immunisierung im Gegensatz zur subkutanen noch wesentlich verbessert werden. Im Bereich von 300 R kam es zu einer ungestörten Immunitätsbildung (SE null) und bei 400 R nur zu einem SE von 25. Eine Steigerung in diesem Ausmaß konnte bei subkutaner Applikation nicht erreicht werden. Gegenüber den Werten bei Bestrahlung 3 Tage vor der Impfung erhöhte sich der Wirksamkeitsindex von null auf 20 (SE 80) bei 400 R bzw. von 30 auf 60 (SE 40) bei 300 R.

Selbst eine Bestrahlung mit 400 R 10 Tage vor der Antigengabe unterdrückte die Immunantwort nach subkutaner Impfung immer noch um die Hälfte. Bei 300 R stieg zwar der Wirksamkeitsindex von 60 auf 90 an (SE 10), erreichte aber damit immer noch nicht den Wert der unbestrahlten Tiere. Die nasale Impfung dagegen wurde im Strahlenbereich von 300 R nicht und von 400 R kaum mehr durch die Strahleneinwirkung beeinflusst. Der Strahleneffekt lag bei null bzw. 13.

Tab. 1 : Überblick über das Immunitätsergebnis nach nasaler und subkutaner Tetanus-Schutzimpfung bei Mäusen, die 1, 3, 6 und 10 Tage n a c h der Immunisierung mit Strahlendosen von 300 R und 400 R belastet wurden.

Strahlen- dosis	Applika- tionsart	Impf- dosis	Wirksamkeitsindex (WJ) bzw. Strahleneffekt (SE) bei einer Bestrahlung							
			1 Tag nach der Impfung		3 Tage nach der Impfung		6 Tage nach der Impfung		10 Tage nach der Impfung	
			WJ	SE	WJ	SE	WJ	SE	WJ	SE
300 R	nasal (Kontrolle)	100 Lf	63 (71)	11	48 (77)	37	78 (82)	0	80 (78)	0
	subkutan (Kontrolle)	2 Lf	25 (100)	75	70 (100)	30	100 (100)	0	100 (100)	0
400 R	nasal (Kontrolle)	100 Lf	8 (80)	90	24 (80)	70	80 (80)	0	78 (75)	0
	subkutan (Kontrolle)	2 Lf	0 (100)	100	40 (100)	60	93 (100)	7	90 (100)	10

Abb. 1: Überblick über die Wirksamkeit einer lokalen (nasal) und parenteralen (subkutan) Tetanus-Schutzimpfung bei Mäusen, die 24 Stunden vorher mit unterschiedlichen Strahlendosen belastet wurden.

□: nicht bestrahlte Kontrolltiere

■: bestrahlte Tiere

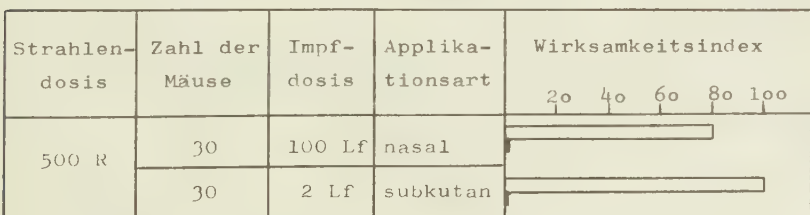
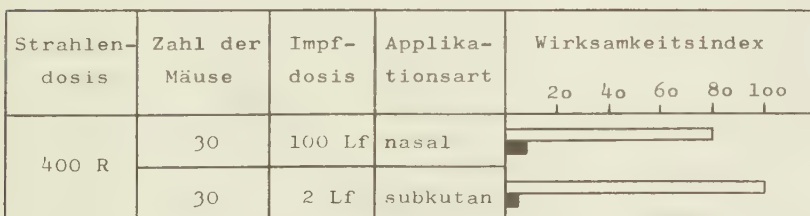
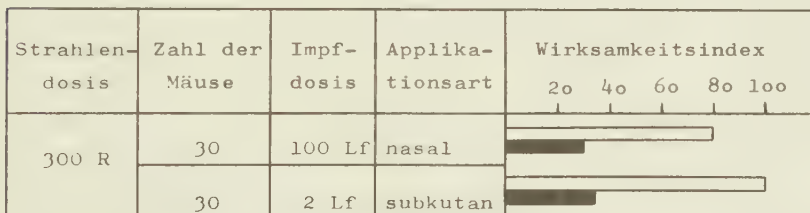
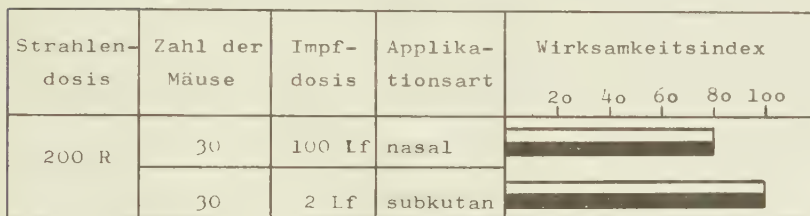
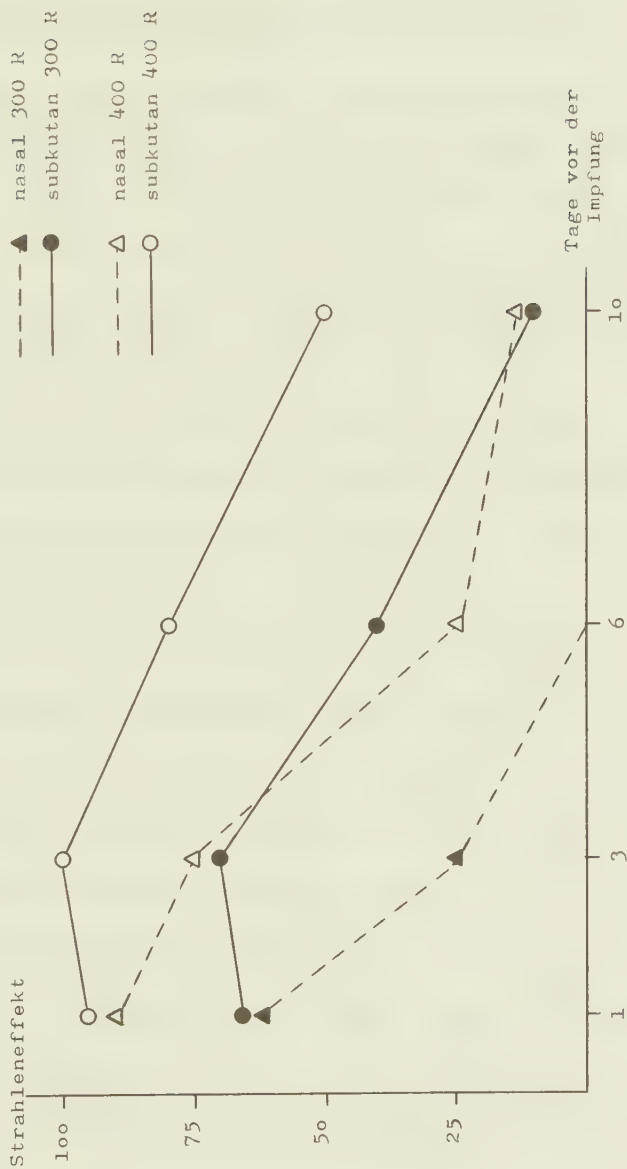


Abb. 2: Überblick über den Strahleneffekt auf eine nasale und subkutane Tetanus-Schutzimpfung bei Mäusen, die 1, 3, 6 und 10 Tage n a c h der Impfung mit einer Strahlendosis von 300 R und 400 R belastet wurden.



Abb. 2: Überblick über den Strahleneffekt auf eine nasale und subkutane Tetanus-Schutzimpfung bei Mäusen, die 1, 3, 6 und 10 Tage vor der Impfung mit einer Strahlendosis von 300 R und 400 R belastet wurden.



4. B E S P R E C H U N G D E R E R G E B N I S S E

Am Modell Tetanus - Maus ließ sich nachweisen, daß eine Strahlenbelastung nach und vor einer aktiven Impfung den Immunisierungserfolg beeinflußt. Der Grad der Immunsuppression war dabei abhängig 1. von der Stärke der Strahlenbelastung und 2. von dem Zeitraum, welcher zwischen aktiver Immunisierung und Strahleneinwirkung lag.

Bei Bestrahlung nach der Impfung wurde die Immunitätsbildung dann am stärksten unterdrückt, wenn die Strahlenbelastung 1 Tag nach der aktiven Immunisierung erfolgte. Mit der Vergrößerung des zeitlichen Abstandes zwischen Impfung und Bestrahlung nahm der Strahleneinfluß auf die Immunantwort ab. Erfolgte die Impfung 6 Tage vor der Bestrahlung, entsprach die Immunität der bestrahlten Tiere den Werten der nicht bestrahlten Kontrolltiere. Dies ist verständlich, denn wir wissen aus anderen Untersuchungen (Kataoka und Sado 1975, Gallily und Feldmann 1967), daß nur Lymphozyten und Makrophagen radiosensibel sind, dagegen nicht Plasmazellen und Immunglobuline. Da wir normalerweise bei der Tetanus-Schutzimpfung der Mäuse am 8. Tag p. vacc. eine voll belastbare Immunität nachweisen können, muß auf jeden Fall am 6. Tag p. vacc. die strahlenresistente, antikörperproduzierende Immunphase bereits eingetreten sein.

Bei Strahlenbelastung vor der Impfung wird die Immunantwort über einen längeren Zeitraum beeinflusst. Verantwortlich dafür ist sicher die hohe Strahlenempfindlichkeit nicht stimulierter Lymphozyten und Makrophagen sowie die langandauernde Erholungsphase dieser Zellen (vgl. Kap. 2.2.5., 2.2.6. u. 2.4.1.).

Interessant ist der Vergleich zwischen lokaler und parenteraler Impfung bezüglich obiger Gegebenheiten. Wir stellten fest, daß die nasale Impfung in ihrer Wirksamkeit weniger durch die Ganzkörperbestrahlung beeinflusst wurde als die subkutane Impfung. Am deutlichsten zeigte sich dies bei Bestrahlung 3, 6 und 10 Tage vor bzw. 1 Tag nach der Immunisierung.

Als Ursache für diesen Unterschied muß man zunächst in Betracht ziehen, daß wir nasal eine fünfzigfach höhere Antigendosis verwendet haben als subkutan. Es ist zwar allgemein bekannt, daß Tetanus-Toxoid, in vitro bestrahlt, sehr strahlenresistent ist, vielleicht ergeben sich aber für die "in vivo" - Bestrahlung andere Gesetzmäßigkeiten. Stoner und Hale erzielten zum Beispiel durch Impfung bestrahlter Mäuse mit einer Überdosis Tetanustoxoid höhere Antitoxintiter. Dies könnte darauf hinweisen, daß bei hoher Dosierung das Antigen so lange in genügender Konzentration im lymphoretikulären Gewebe bleibt, bis die Regeneration des lymphatischen Parenchyms eingesetzt hat. Wahrscheinlicher ist

aber die Möglichkeit, daß bei lokaler Immunisierung andere Zelltypen an der Immunantwort beteiligt sind als bei subkutaner Impfung und daß diese Zellsysteme strahlenresistenter sind. Neuere Untersuchungen bestätigen auch, daß z. B. die Makrophagen oder Lymphozyten je nach Lokalisation oder Status unterschiedlich auf eine Bestrahlung reagieren (Kevorkov u. Ravich-Shcherbo 1973, Nossal u. Pike 1973, Katz et al. 1970). Besonders resistent sollen Alveolarmakrophagen der Trachea und Lunge sein (Kevorkov u. Ravich-Shcherbo 1973). Dies erklärt vielleicht das günstige Abschneiden der nasalen Immunisierung.

Die nachgewiesenen Unterschiede zwischen einer nasalen und subkutanen Impfung kurz vor einer drohenden bzw. nach einer bereits stattgefundenen Strahlenbelastung sind für die Praxis von großer Bedeutung. Im Katastrophenfall sollte man je nach Lage entweder der parenteralen oder der lokalen Immunisierung den Vorrang geben.

5. Z U S A M M E N F A S S U N G

Am Modell "Tetanus - Maus" untersuchten wir die Unterschiede bezüglich der Immunitätsbildung zwischen strahlenbelasteten und nicht belasteten Tieren nach nasaler und subkutaner Impfung. Die Immunisierung wurde 1, 3, 6 und 10 Tage vor und nach der Bestrahlung mit 300 R und 400 R durchgeführt. Als Wirksamkeitsnachweis diente der Belastungsversuch mit 10 LD₅₀ Tetanus-Toxin.

Der Grad der Immunsuppression war 1. von der Stärke der Strahlenbelastung, 2. von dem Zeitraum, welcher zwischen aktiver Immunisierung und nachfolgender bzw. vorangegangener Strahleneinwirkung lag und 3. von dem Immunisierungsverfahren abhängig.

Bei Bestrahlung mit 300 R 1 Tag n a c h nasaler Immunisierung kam es zu einer fast ungestörten Immunitätsbildung (Strahleneffekt 11). Im Gegensatz hierzu war nach subkutaner Impfung der Immunisierungseffekt signifikant erniedrigt (Strahleneffekt 75). Ein einheitliches Bild zwischen nasaler und subkutaner Applikation zeigte sich bei Immunisierung 3, 6 und 10 Tage vor der Bestrahlung (300 R). Ab dem 6. Tag erreichten beide Immunisierungsverfahren ihre volle Wirksamkeit.

Nach Erhöhung der Strahlendosis auf 400 R kam es sowohl nach nasaler als auch nach subkutaner Impfung 1 Tag vor Bestrahlung zu keiner Immunitätsausbildung. Ab dem 3. Tag stieg die Wirksamkeitskurve langsam an und erreichte am 6. Tag den Wert der nicht bestrahlten Kontrolltiere.

Die Bestrahlung 1 Tag v o r der Immunisierung ergab keinen Unterschied zwischen beiden Impfverfahren. Die Strahleneffekte lagen nach Belastung mit 300 R bei 63 (nasal) und 65 (subkutan), nach Belastung mit 400 R bei 90 (nasal) und 95 (subkutan).

Mit zunehmendem Zeitabstand Bestrahlung - Impfung nahm die vorangegangene Bestrahlung einen deutlich geringeren Einfluß auf die nasale Immunisierung als auf die subkutane. Der Strahleneffekt sank bei 300 R nach nasaler Impfung von 25 (3.Tag) auf null (6. und 10. Tag) und bei 400 R von 75 (3.Tag) über 25 (6. Tag) auf 13 (10. Tag). Nach subkutaner Impfung fielen die Werte langsamer ab, und zwar bei 300 R von 70 (3. Tag) über 40 (6. Tag) auf 10 (10. Tag) und bei 400 R von 100 über 80 auf 50.

SUMMARY

Using the "tetanus - mouse" model the difference in immunity development between animals subjected to irradiation (300 and 400 R) and animals not subjected to irradiation after nasal and subcutaneous vaccination was investigated. Immunization took place 1, 3, 6 and 10 days before and after exposure to irradiation. Efficacy of immunization was tested by challenge with 10 LD₅₀ tetanus - toxin.

The degree of depression of the immune response was dependent on 1. the irradiation dose 2. the interval between active immunization and the ensuing or preceding irradiation 3. the mode of immunization.

When antigen was given b e f o r e irradiation with 300 R nasal vaccination was nearly unaffected (irradiation effect 11), whereas after subcutaneous vaccination the immunization effect decreased significantly (irradiation effect 75). No significant differences for both modes of vaccination were recorded when antigen was given 3 days before exposure to irradiation: irradiation effect was 37 with nasal and 30 with subcutaneous vaccination. For 6 or more days before exposure there was normal efficiency with both modes of immunization.

Differences between nasal and subcutaneous vaccination were effaced when the irradiation dose was increased

to 400 R. There was no immunity one day before exposure with neither nasal nor subcutaneous vaccination. From the 3rd day onwards efficiency rose slowly and with vaccination 6 days before exposure reached the level of the control animals not exposed to irradiation.

Immunization one day a f t e r irradiation did not lead to any differences between the two vaccination modes. The irradiation effect after exposure to 300 R was 63 (nasal) and 65(subcutaneous), with 400 R the effect was 90 (nasal) and 95 (subcutaneous).

An increased time-span between irradiation and vaccination showed the influence of preceeding irradiation on nasal immunization to be clearly more diminished than on subcutaneous immunization. The irradiation effect declined from 25 (3rd day) down to zero (6th an 10th days) when using 300 R after nasal vaccination and from 75 (3rd day) down to 25 (6th day) and finally to 13 (10th day) when using 400 R. The values declined slower after subcutaneous vaccination: for 300 R from 70 (3rd day) past 40 (6th day) down to 10 (10th day) and for 400 R from 100 past 80 down to 50.

6. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- | | |
|---|--|
| Ackermann G.A.,
Bellios N.C.,
Knouff R.A. and
Frajola W.J. | Cytochemical changes in lymph-
nodes and spleen of rats after
total body X - radiation
Blood <u>2</u> , 795 (1954) |
| Alexander P. and
Lett J.F. | Effects of ionizing radiations
on biological macromolecules
Comprehensive Biochemistry
(Ed. by M. Florkin and E.H.
Stotz) <u>27</u> , 267 (1967) |
| Alexander P. and
Lett J.F. | The role of postirradiation
repair process in chemical
protection and sensitization
Progr. Biochem. Pharmacol. <u>1</u> , 22
(1967) |
| Anderson R.E.,
Sprent J. and
Miller J.F.A.P. | Radiosensitivity of T and B
lymphocytes I.Effect of irradiation
on cell migration
Eur. J. Immunol. <u>4</u> , 3 (1974) |
| Asherson G.L. and
Loewi G. | The effect of irradiation on the
passive transfer of delayed
hypersensitivity
Immunol. <u>13</u> , 509 (1967) |
| Bacq Z.M. and
Alexander P. | Fundamentals of Radiobiology
2nd. edn. p. 239
Pergamon Press, New York (1961) |

- Barrow J. and
Tullis J.L. Sequence of cellular response to
injury in mice exposed to 1000 r
total body X - radiation
Arch. Path. 53, 391 (1952)
- Bazin H. and
Mickletham H.S. Concentration of immunoglobulins
in lethally X - irradiated mice
Nature (Lond.) 215, 742 (1967)
- Bazin H. Radiation and the control of
immune response.
p. 101 International Atomic
Energy Agency Vienna (1968)
- Bazin H.,
Maldague P. and
Heremans J.F. The metabolism of different im-
munoglobulin classes in irradiated
mice. II. Role of the gut
Immunology 18, 361 (1970)
- Bekkum D.W., van Recovery and therapy of the
irradiated organism. In: M. Errera
and A. Forssberg ed.: Mechanisms in
Radiobiology p. 297, Academic
Press (1960)
- Bensted J.P.M. Haemagglutinin production in pre-
immunized mice exposed to conti-
nuous gamma - radiation
Nature 190, 99 (1961) and Guy's
Hosp. Rep. 112, 375 (1963)
- Betz E.H.,
Booz G. and
Firket J. Hemopoietic regeneration in spleen
grafts after in vivo and in vitro
irradiation. In: J.S. Mitchell and
B. Holmes: Progress in Radiobiology
p. 297, Edinburgh (1957)

- Biagini C.,
Guerriore D. and
Bellelli L.
- 2 nd UN Int.Conf. on the peaceful uses of atomic energy
Geneva 22, 188 (1958)
- Blackburn W.R. and
Miller J.F.A.P.
- Electron microscopic studies on thymus graft regeneration and rejection.II.Syngeneic irradiated grafts
Lab.Invest. 16, 833, (1967)
- Blackett M.M.
- The effect of radiation on the parent to F1 hybrid graft versus host reaction
Int.J.Radiat.Biol. 2, 323 (1965)
- Blythman H.E. and
Waksman B.H.
- Effect of irradiation and appendicostomy on appendix structure and responses of appendix cells to mitogens
J.Immunol. 111, 171 (1973)
- Bruyn P.P.H.,de and
Tornova-Svehlik M.M.
- Quantitative aspects of effects of X - rays on lymphatic tissue
Radiat.Res. 6, 573 (1957)
- Carlson D.E. and
Gengozian N.
- The effect of acute radiation rates on formation of hemagglutinating antibody in mice
J.Immunol. 106, 1353 (1971)
- Cirkovic D.
- Protection by Phythemagglutinin of human blood lymphocytes irradiated in vitro
Strahlentherapie 140, 318 (1970)

- Claman H.N. Decline of antibody and impaired
anamnesis following X - ray
J.Immunol. 91, 29 (1963)
- Congdon C.C. Destructive effect of radiation
on lymphatic tissue
Canc.Res. 26, 1211 (1966)
- Cottier H. and
Jost L. Autoradiographische und elektro-
nenoptische Untersuchungen über
die Wirkung ionisierender Strah-
len auf das immunbiologisch akti-
ve Gewebe
Proc.Congr.Eur.Soc.Haematol.
8 th V. 1961 1, 195 (1962)
- Cottier H. Histopathologie ionisierender
Strahlen.In:Handbuch der Mediz.
Radiologie Teil 2 (1966)
- Cross A.M.,
Davies A.J.S.,
Doe B. et al. Time of action of the thymus in
the irradiated adult mouse
Nature (Lond.) 201, 1045 (1964)
- Davies W.E.jr. and
Cole L. Retarded immunological recovery in
sublethally X - irradiated mice by
additional thymic exposure.Rever-
sal with injected marrow cells
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 130, 1336
(1969)
- Dixon F.J.,
Talmage D.W. and
Maurer P.H. Radiosensitive and radioresistant
phases in the antibody response
J.Immunol. 68, 693 (1952)

- Dixon F.J.,
Maurer P.H.,
Weigle P.O. and
Deichmüller M.P.
Rates of antibody synthesis during
first, second, and hyperimmune re-
sponses of rabbits to bovine gamma-
globulin
J. Exp. Med. 102, 425 (1956)
- Dixon F.J. and
Mc Conahey P.J.
Enhancement of antibody formation
by whole body X - irradiation
J. Exp. Med. 117, 833 (1963)
- Dukor P.,
Miller J.A.F.P.,
House W. et al.
Regeneration of thymus grafts
I. Histological and cytological
aspects
Transp. 2, 639 (1965)
- Ellis S.T.,
Gowans J.L. and
Howard J.C.
Cellular events during the forma-
tion of antibody
Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.
32, 395 (1967)
- Engeset A. and
Schooley J.C.
Morphological changes following
irradiation of a segment of the
rat thymus
Proc. Soc. Exp. B. and M. 128, 26 (1968)
- Feldman M. and
Gallily R.
Cell interactions in the induction
of antibody formation
Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.
22, 415 (1967)
- Feldman J.D.
The role of proliferation in de-
layed hypersensitivity
J. Immunol. 101, 563 (1968)

- Gengozian N.,
Urso G.S.,
Congdon C.C.,
Conger A.D. and
Makinodan T. Thymus specificity in lethally irradiated mice treated with rat bone marrow
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 96, 714
(1957)
- Gengozian N. and
Makinodan T. Relation of primary antigen injection to time of irradiation on antibody production in mice
J.Immunol. 80, 189 (1958)
- Geraci J.P.,
Christensen G.M. and
Jackson K.L. A comparison of the radiation sensitivities of thymic and thoracic duct lymphocytes
Radiat.Res. 61, 158 (1975)
- Goldie J.H. and
Osoba D. Requirement of a nonproliferating class of cells for generation of immune responses in cell culture
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 133, 1265
(1970)
- Gottlieb Ch.F. and
Gengozian N. Radiation dose,dose rate,and quality in suppression of the humoral immune response
J.Immunol. 109, 711 u. 719 (1972)
- Gowans J.L. The recirculation of lymphocytes from blood to lymph in the rat
J.Physiol.(Lond.) 146, 54 (1959)
- Graham J.B.,
Graham R.,
Neri L. and
Wright K.A. Enhanced production of antibodies by local irradiation.I.Measurement of circulating antibodies
J.Immunol. 76, 103 (1956)

- Graham J.B. and
Leskowitz S.J. Enhanced production of antibodies
by local irradiation.II.Measure-
ment of local antibodies
J.Immunol. 76, 110 (1956)
- Hale W.M. and
Stoner R.D. The effect of Cobalt - 60 gamma
radiation on tetanus antitoxin
formation in mice
J.Immunol. 77, 410 (1956)
- Hamaoka T.,
Katz D.H. and
Benacerraf B. Radioresistance of carrier-speci-
fic helper thymus-derived lympho-
cytes in mice
Proc.Nat.Acad.Sci.(Wash.)
69, 3453 (1972)
- Hewitt H.B. and
Wilson C.W. A survival curve for mammalian
leukaemia cell irradiated in vivo
Brit.J.Canc. 13, 69 (1959)
- Hill M. and
Praslicka M. Early histological changes in the
lymphocytic and myeloid elements
in the spleen of mice submitted to
X - ray treatment
Cs.Biol. 6, 6 (1957)
- Ito T.,
Kino T. and
Cudkowicz G. B - cell differentiation in the
splenic environment:acquired sus-
ceptibility to the helper function
of irradiated T - cells
J.Immunol. 110, 596 (1973)
- Kadish J.L. and
Basch R.S. Thymic regeneration after lethal
irradiation:evidence for an intra-
thymic radioresistant T - cell pre-
cursor.J.Immunol. 114, 452 (1975)

- Kallman R.F. and
Kohn H.J. The reaction of the mouse thymus
to the rays measured by changes
in organ weight
Radiat.Res. 2, 280 (1955)
- Kataoka Y. and
Sado T. The radiosensitivity of T - and
B - lymphocytes in mice
Immunology 29, 121 (1975)
- Katz D.H.,
Paul W.E.,
Goidl E. and
Benacerraf B. Radioresistance of co- operative
function of carrier specific
lymphocytes
Science 170, 462 (1970)
- Kennedy J.C.,
Fill J.E.,
Siminovitch L. and
Mc Culloch A.E. Radiosensitivity of the immune re-
sponse to sheep red cells in the
mouse, as measured by the hemolytic
plaque method
J.Immunol. 94, 715 (1965)
- Kettman J. and
Dutton R.W. Radioresistance of the enhancing
effect of cells from carrier -
immunized mice in an in vitro
primary immune response
Proc.Nat.Acad.Sci.(Wash.) 68, 699
(1971)
- Keuning F.J.,
van der Meer J.,
Nieuwenhuis P. et al. The histophysiology of the anti-
body response.II.Antibody responses
and splenic plasma cell reactions
in sublethally X - irradiated rabbits
Lab.Invest. 12, 156 (1963)
- Kevorkov N.N. and
Ravich-Shcherbo M.J. Antibody formation in lungs and
lymphoid organs in irradiated animals
Zh.Mikrobiol.Epidemiol.Immunbiol.
2, 80 (1973)

- Klinman N.R. The mechanism of antigenic stimulation of primary and secondary clonal precursor cells
J.Exp.Med. 136, 241 (1972)
- Kohn H.J. The effect of X - rays upon the hemolysin production in the rat
J.Immunol. 66, 525 (1951)
- Lamson B.G. and
Tullis J.L. The progression of morphologic lesions in Swiss mice exposed to 625 R total body X - irradiation
Milit.Surg. 109, 281 (1951)
- La Via M.F. and
Parks M.A. Effect of X - irradiation on steady state phase of antibody production
Fed.Proc. 22, 500 (1963)
- Makinodan T. and
Gengozian N. Effect of radiation on antibody formation. In: Radiation Protection and Recovery - Pergamon Press (N.Y.)
p. 316 (1960)
- Makinodan T.,
Kastenbaum M.A. and
Peterson W.J. Radiosensitivity of spleen cells from normal and pre-immunized mice and its significance to intact animals
J.Immunol. 88, 31 (1962)
- Makinodan T.,
Nettesheim P. and
Morita T. Synthesis of antibody by spleen cells after exposure to kiloroentgen doses of ionizing radiation
J.Cell.Physiol. 69, 355 (1967)

- Makinodan T. and Albright J.F. Proliferative and differentiative manifestations of cellular immune potential
Progr.Allergy 10, 1 (1967)
- Makinodan T. and Price G.B. Radiation effects on immune response: Its significance to transplantation. In: Transplantation. Ed. T.Najarian and R.Simmons (1972)
- Mac Donald H.R., Phillips R.A. and Miller R.G. Allograft immunity in the mouse. II. Physical studies of the development of cytotoxic effector cells from their immediate progenitors
J.Immunol. 111, 575 (1973)
- Mc Culloch E.A. and Till J.E. The sensitivity of cells from normal mouse bone marrow to gamma radiation in vitro and in vivo
Radiat.Res. 16, 822 (1962)
- Miller J.J. An autoradiographic study of plasma cell and lymphocyte survival in rat popliteal lymph nodes
J.Immunol. 92, 673 (1964)
- Miller J.J. and Cole L.J. The radiation resistance of long-lived lymphocytes and plasma cells in mouse and rat lymph nodes
J.Immunol. 98, 982 (1967)
- Miller J.F.A.P., de Burgh P.M., Dukor P. et al. Regeneration of thymus grafts. II. Effects on immunological capacity
Clin.Exp.Immunol. 1, 61 (1966)

- Mitchell G.F.,
Mishell R.J. and
Herzenberg L.A. Studies on the influence of T -
cells in antibody production. In:
Progress in Immunology. p.323
Academic Press New York (1971)
- Morgan P.,
Sherwood N.P.,
Werder A.A. and
Youngstrom K. Studies on anaphylactic shock in
the mouse. III. Effects of a single
whole-body X - irradiation of 500 R
J. Immunol. 84, 324 (1960)
- Muramatsu S.,
Morita T. and
Sohmura T. Cellular kinetics of phagocytic
cells in immunized X - irradiated
mice
J. Immunol. 95, 1134 (1966)
- Nelson D.S. Macrophages and immunity.
North holland publishing Co.
Frontiers in Biology 11, 181 (1969)
- Nettesheim P.,
Makinodan T. and
Williams M. Regenerative potential of immuno-
competent cells
J. Immunol. 99, 150 (1967)
- Nettesheim P. and
Williams M. Regenerative potential of immuno-
competent cells. Factors influen-
cing recovery of secondary anti-
body forming potential from
X - irradiation
J. Immunol. 100, 760 (1968)
- Nossal G.J.V. and
Pike B.L. Studies on the differentiation of
B - lymphocytes in the mouse
Immunology 25, 33 (1973)

- Petrakis N.L. Quantitative histologic analysis of the early effects of whole-body irradiation in the mouse thymus Radiat.Res. 5, 569 (1956)
- Potmesil M. and Goldfeder A. Radiation studies on mice of a naturally tumor-resistant strain. Nuclear morphology of thymic lymphocytes differing in radiosensitivity Rad.Res. 46, 394 (1971)
- Pribnow J.F. and Silverman M.S. Studies on the radio-sensitive phase of the primary antibody response in rabbits.I.The role of the macrophage J.Immunol. 98, 225 (1967)
- Puck T.T. and Marcus P.J. Action of X - rays on mammalian cells J.Exp.Med. 103, 653 (1956)
- Raff M.C. Two distinct populations of peripheral lymphocytes in mice distinguishable by immunofluorescence Immunology 19, 637 (1970)
- Renner H. und Renner Kh. Der Einfluß von Röntgenstrahlen auf Phytohämagglutinin-stimulierte Lymphozytenkulturen Strahlentherapie 141, 198 (1971)
- Roseman J. X - ray resistant cell required for the induction of in vitro antibody formation Science 165, 1125 (1969)

- Rosse W.F.,
Rapp H.J. and
Borsos T. Structural characteristics of hemo-
lytic antibodies as determined by
the effects of ionizing radiation
J.Immunol. 98, 1190 (1967)
- Sado T.,
Kurotsu T. and
Kamisaku H. Further studies on the radiore-
sistance of antibody producing
cells: characterization of the
survival curve
Radiat.Res. 48, 179 (1971)
- Sato C. and
Sakka M. Cell population analysis of radia-
tion damage and recovery of the
thymus and lymphnodes in mice
Radiat. Res. 38, 204 (1969)
- Silverman M.S. and
Chin P.H. Quantitative serological determi-
nation of antibody formation in
X - irradiated rabbits
J.Immunol. 73, 120 (1954)
- Simic M.M. and
Sljivic V.S. Effect of some pyrimidine analogues
on the formation of circulating
antibody
Bull.Inst.Nucl.Sci.Boris Kidrich
(Belgrade) 11, 235 (1961)
- Simic M.M.,
Sljivic V.S.,
Petrovic M.Z. and
Cirkovic D.M. Antibody formation in irradiated
rats
Bull.Inst.Nucl.Sci.Boris Kidrich
(Belgrade) 16, (Suppl. 1) 1 (1965)
- Siminovitch L.J.,
Till J.E. and
Mc Culloch E.A. Radiation responses of hemopoietic
colony forming cells derived from
different sources
Radiat.Res. 24, 482 (1965)

- Smith C. and Kieffer D.A. Studies on thymus of the mammal. X, Regeneration of irradiated mouse thymus
Proc.Soc.Exp.Biol. 94, 601 (1957)
- Smith L.H. and Vos O. Radiation sensitivity of mouse lymphnode cells relative to their proliferative capacity in vivo
Radiat.Res. 19, 485 (1963)
- Stender H.S. Milz und Lymphknoten. In: E. Scherer u. H.S. Stender (Ed.): Strahlenpathologie der Zelle. S. 149, Stuttgart (1963)
- Stoner R.D. and Hale W.M. Radiation effects on primary and secondary antibody responses. In: Internat. Symposium on the Effects of Ionizing Radiations on Immune Processes. p 183 (ed. by C.A. Leone) Gordon and Breach, New York (1962)
- Takada A., Takada Y., Huang C.C. and Ambrus J.L. Biphasic pattern of thymus regeneration after whole-body irradiation
J.Exp.Med. 129, 445 (1969)
- Taliaferro W.H. and Taliaferro L.G. X - ray effects on hemolysin formation in rabbits with the spleen shielded or irradiated
J.Infect.Dis. 99, 109 (1956)
- Taliaferro W.H. and Taliaferro L.G. The effect of repeated doses of X - rays on the hemolysin response in rabbits
J.Infect.Dis. 101, 85 (1957)

- Taliaferro W.H. and
Taliaferro L.G. Effects of irradiation on the
initial and anamnestic IgM hemoly-
sin responses in rabbits:antigen
injection after X - rays
J.Immunol. 103, 559 (1969)
- Taliaferro W.H. and
Taliaferro L.G. Effects of irradiation on the
initial and anamnestic IgM hemoly-
sin responses in rabbits:antigen
injection before X - rays
J.Immunol. 104, 1364 (1970)
- Taliaferro W.H.,
Taliaferro L.G. and
Jansen E.F. The localization of X - ray injury
to the initial phases of antibody
response
J.Infect.Dis. 91, 105 (1952)
- Taliaferro W.H.,
Taliaferro L.G. and
Jaroslow B.N. Radiation and Immune Mechanisms
Academic Press New York (1964)
- Talmage D.W.,
Freter G.G. and
Thompson A. The effect of whole-body X - irra-
diation on the specific anamnestic
response in the rabbit
J.Infect.Dis. 99, 246 (1956)
- Tao T.W. and
Leary P.L. Radiation induced depression of
primary and secondary antibody
responses
Nature (Lond.) 223, 306 (1969)
- Till J.E. and
Mc Culloch E.A. Radiation effects on the division
cycle of mammalian cells in vitro
Ann.N.Y.Acad.Sci. 95, 911 (1961)

- Till J.E. and
Mc Culloch E.A. Early repair processes in marrow
cells irradiated and prolifera-
ting in vivo
Radiat.Res. 18, 96 (1963)
- Till J.E. and
Mc Culloch E.A. Repair processes in irradiated
mouse hematopoietic tissue
Ann.N.Y.Acad.Sci. 114, 115 (1964)
- Trowell O.A. The sensitivity of lymphocytes to
ionizing radiation
J.Path.Bact. 64, 687 (1952)
- Trowell O.A. Radiosensitivity of the cortical
and medullary lymphocytes in the
thymus
Inst.J.Radiat.Biol. 4, 163 (1961)
- Vann D.C. and
Makinodan T. In vitro antibody synthesis by
diffusion chamber cultures of
spleen cells.I.Methods and effect
of 10 000 R on antibody synthesis
J.Immunol. 102, 442 (1969)
- Vlahovic S. and
Stankovic V. Studies on whole-body X - irra-
diation effects on anaphylactic
hypersensitivity in guinea-pigs
Acta Allerg. 16, 329 (1961)
- Vos O. Survival of lymphatic cells after
X - irradiation in mice.In:Effects
of Ionizing Radiations on the
Hemopoietic Tissue p.134.Internat.
Atomic Energy Agency Vienna (1967)

- Whitfield J.F. and
Youdale T. A comparison of the effects of ra-
diation and inhibitors of oxidative
phosphorylation on the nuclear
structure of rat thymocytes
Exp.Cell.Res. 43, 153 (1966)
- Wissler R.W.,
Robson M.J.,
Fitsch F.,
Nelson W. and
Jacobson L.O. The effects of spleen shielding
and subsequent splenectomy upon
antibody formation in rats re-
ceiving total-body X - irradiation
J.Immunol. 70, 379 (1953)
- Zaalberg O.B.,
van der Meul V.A. and
Rossi G. The effect of X - irradiation on
the appearance of antibody forming
cells in the mouse spleen follo-
wing the injection of sheep ery-
throcytes
Eur.J.Immunol. 3, 698 (1973)

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Anton Mayr möchte ich an
dieser Stelle herzlich für die Überlassung des
Themas und für wertvolle Hinweise danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Georg Baljer
für die jederzeit gewährte hilfreiche Unterstützung.

LEBENS LAUF

Als Sohn des Diplom-Ingenieurs Gustav Schaller und seiner Ehefrau Zita, geb. Kahles, wurde ich am 30. September 1947 in Markdorf / Bodenseekreis geboren.

Nach Besuch der Volksschule in München und Stuttgart trat ich 1958 in das Wagenburg-Gymnasium in Stuttgart ein und legte dort die Reifeprüfung 1966 ab.

Darauf folgte eine zweijährige Praktikantenzeit in einer Stuttgarter Apotheke mit abschließendem Pharmazeutischen Vorexamen.

Im Sommersemester 1969 nahm ich in München das Studium der Tiermedizin auf, das ich im November 1974 mit dem Staatsexamen beendete.

Seit Anfang 1975 bin ich im Institut für Medizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenmedizin der Universität München tätig.

